

Biomarcadores pronósticos en la enfermedad de Alzheimer

Prognostic biomarkers in Alzheimer's disease

Pág. 6-9

Sofía Cabezas Méndez / Daniela Mora Valerio / Marian Solís Aragonés / Ana Paula Vargas / Daniel Vargas Murillo.
Estudiantes de Microbiología, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

Recibido: 10/11/19

Aprobado: 20/11/19

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer no han sido comprendidas del todo para la comunidad científica, es por ello que múltiples investigaciones enfocan sus estudios en encontrar pruebas simples no invasivas, mediante el uso de biomarcadores que sean suficientemente sensibles y específicos, para la detección temprana de demencia degenerativa. Sin embargo, por un largo tiempo se han utilizado estudios extracerebrales como concentraciones séricas y plasmáticas de cobre, cobre en orina, ceruloplasmina, alfa-2-macroglobulina ($\alpha 2M$) y factor de complemento H (CFH) y muchos otros exámenes no específicos, que eran confirmados con resonancias magnéticas. Este hecho, marca con énfasis la necesidad de nuevos biomarcadores estandarizados, más específicos para estas enfermedades.

Por ello, se han destacado biomarcadores como ALZAS, RAGE y otros autoanticuerpos detectados en el suero de pacientes con Alzheimer.

Palabras clave: Trastornos hepatocerebrales, Alzheimer, biomarcadores.

Abstract

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease have not been fully understood by the scientific community, which is why multiple studies focused their studies on finding simple

non-invasive tests by using biomarkers that are sufficiently sensitive and specific for the early detection of degenerative dementia.

However, extracerebral studies such as serum and plasma specific copper, urine copper, ceruloplasmin, alpha-2-macroglobulin ($\alpha 2M$) and complement factor H (CFH) and other nonspecific tests, which were confirmed with magnetic resonances, have been used for a long time. This fact empathize the need for new standardized biomarkers more specific for these diseases.

Therefore, biomarkers such as ALZAS, RAGE and other autoantibodies detected in the serum of Alzheimer's patients have been highlighted.

Key words: Hepatocerebral disorders, Alzheimer, biomarkers.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo grave y lento del cerebro, caracterizado por una disminución cognitiva progresiva y pérdida de la memoria principalmente asociada a personas mayores a los 60 años (Pardi, et al., 2017).

La atrofia cortical difusa en el cerebro, con presencia de placas seniles, degeneraciones granulovacuolares y pérdida neuronal, es común. Las placas seniles se originan del depósito insoluble de β -amiloide ($A\beta$) alrededor de las neuronas, posterior a las pequeñas rupturas de la barrera hematoencefálica (BHE), por la acumulación de cobre (Singh, et al., 2013).

La patogénesis no es del todo comprendida



por la comunidad científica. Sin embargo, se ha observado que la infusión intracerebral de A β en ratones tg expresan la mutación FTDP-17 P301L y el cruce de estos animales con mutaciones APP tg 257 G (Proteína precursora amiloide) muestran exacerbación de la patología neurofibrilar. La figura 1 muestra el origen de la neurodegeneración producida en la EA (Singh, et al., 2013).

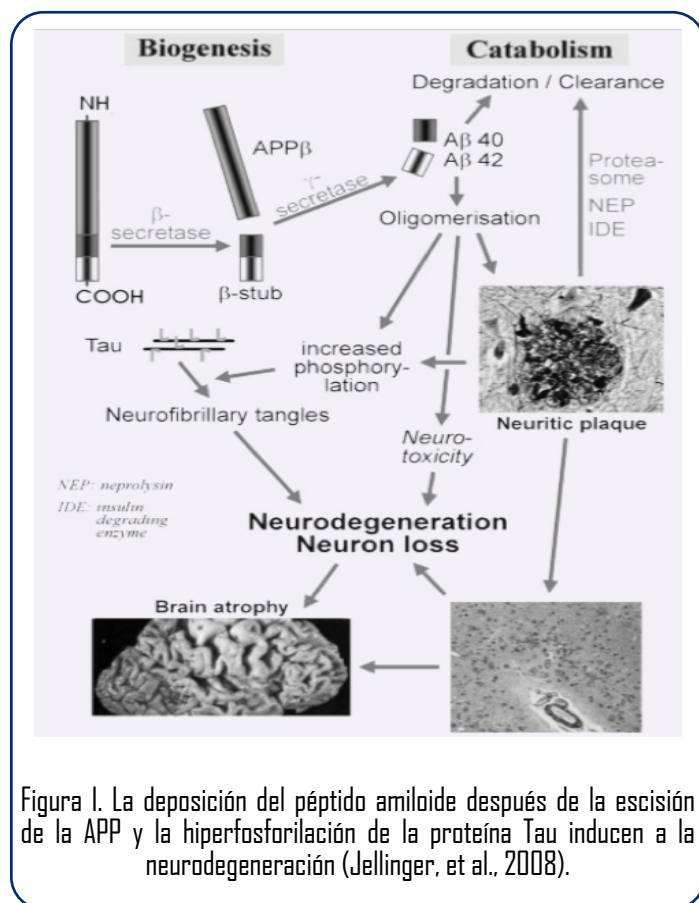


Figura 1. La deposición del péptido amiloide después de la escisión de la APP y la hiperfosforilación de la proteína Tau inducen a la neurodegeneración (Jellinger, et al., 2008).

Biomarcadores de la EA

Como biomarcadores fisiopatológicos sobresalen la proteína β -amiloide y la Tau en líquido cefalorraquídeo (LCR), así como, la detección de acúmulos de estas proteínas en el cerebro; respecto a biomarcadores topográficos, están los estudios de imágenes estructurales y funcionales del cerebro (Carrasco, 2009).

El LCR de individuos con EA muestra valores disminuidos de β -amiloide 42 (A β -42) y aumento de Tau total (tTau) o Tau fosforilada (pTau). La relación Tau/A β -42 del LCR es una predicción del deterioro cognitivo en adultos mayores. Sin embargo, dichos biomarcadores no son lo suficientemente sensibles respecto a

la progresión de la enfermedad; pero asociados a otras pruebas no específicas, como el cobre en plasma y orina, ceruloplasmina, α 2M y CFH, la sensibilidad y especificidad alcanzan el 90% (Jellinger et al., 2008).

El hallazgo de atrofia del lóbulo temporal medial por resonancia magnética (PET-DG) más la presencia del alelo ApoE4, predicen la demencia en un deterioro cognitivo leve o un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer (Pardi et al., 2017).

Recientemente, el estudio de una proteína asociada al cromosoma 21 dentro de la región APP, denominada proteína asociada a ALzheimer (ALZAS), reveló que la misma se expresaba en regiones de la corteza, el hipocampo, así como en los linfocitos en la EA, como un autoantígeno, en las etapas más avanzadas de Alzheimer (Aluise et al., 2008).

La evaluación de autoanticuerpos plaquetarios y linfocitarios dirigidos contra la A β y el receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE), han originado un creciente interés al indicar relaciones entre AE y trastornos autoinmunes (O'Bryant et al., 2017).

Conclusión

La EA es una enfermedad neurodegenerativa, sin cura, con causa principal desconocida. Sin embargo, el empleo de biomarcadores son la única forma de predicción y control del avance de la enfermedad; esto no exhorta a la comunidad científica de la búsqueda de biomarcadores más sensibles para el diagnóstico precoz la enfermedad y seguimiento, así como, de un posible tratamiento y causa principal de la enfermedad.

Declaración de conflicto de interés

Todos los autores declaran como único conflicto de interés ser estudiantes de la Universidad de Ciencias Médicas.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aluise, C. D., Sowell, R. A. y Butterfield, D. A. (2008). Peptides and proteins in plasma and cerebrospinal fluid as biomarkers for the prediction, diagnosis and monitoring of therapeutic efficacy of Alzheimer's disease. *Acta Biochim. Biophys.*, 1782 (10), 549-558. doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.07.008
- Carrasco, M. M. (2009). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica. *Psicogeriatría*, 1(2), 101-114.
- Jellinger, K. A., Janetzky, B., Attems, J., y Kienzl, E. (2008). Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer disease: 'ALZheimer ASSociated gene'-a new blood biomarker?. *J. Cell. Mol. Med.*, 12(4), 1094-1117. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00313.x.
- O'Bryant, S. E., Mielke, M. M., Rissman, R. A., Lista, S., Vanderstichele, H., Zetterberg, H., ... y Fong, Y. L. (2017). Blood-based biomarkers in Alzheimer disease: current state of the science and a novel collaborative paradigm for advancing from discovery to clinic. *Alzheimers Dement.*, 13(1), 45-58. doi: 10.1016/j.jalz.2016.09.014.
- Pardi, P.C., Santos, G. A., Silva, G. J., Braz, R. G., y Olave, E. (2017). Biomarcadores y Marcadores de Imagen de la Enfermedad de Alzheimer. *Int. J. Morphol.*, 35(3), 864-869. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000300011>.
- Singh, I., Sagare, A. P., Coma, M., Perlmutter, D., Gelein, R, Bell, R.D.,...y Deane, R. (2013). Low levels of copper disrupt brain amyloid- β homeostasis by altering its production and clearance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110(36), 14771-14776 . doi: 10.1073/pnas.1302212110.



